

ZE ZAHRANIČNÍHO TISKU

Prevence nemocniční mortality po CMP

Údaje v německém registru CMP vznikly na podkladě souboru 13 440 nemocných s ischemickou CMP, kteří byli hospitalizováni v průběhu jednoho roku ve 104 nemocnicích. Z této skupiny byli vyloučeni ti nemocní, kteří byli léčeni trombolýzou a dále nemocní s délkou hospitalizace nad 25 dnů. Celková nemocniční mortalita tohoto souboru byla 4,9%. Prediktorem mortality u žen byl věk, tíže neurologického deficitu (dle NIHSS) a fibrilace síní. Prediktory pro muže – diabetes a předchozí CMP. Nejčastější příčinou úmrtí byla pneumonie (31,2%) a nitrolební hypertenze (28,6%).

Podstatně jiná data poskytl Lausanne Stroke Registry (LSR), který na rozdíl proti německému registru není založen na definované populaci. Nemocniční mortalita po prvé ischemické CMP činila 3,7% a mezi nezávislé prediktory mortality patří – porucha vědomí při přijetí, progresse neurologického deficitu, stupeň hemiparézy, hypertrofie levé komory, srdeční arytmie v anamnéze a předchozí TIA. Příčinou smrti byly jednotlivé položky obsažené ve „stroke indexu“ (40%), plicní komplikace (11%) a srdeční příčiny (7%).

V německém registru bylo 1 796 nemocných (3,2%) léčených trombolýzou v průběhu 3 let. Tito nemocní měli 10% mortalitu a rizikovými faktory byly – starší věk a poruchy vědomí. Zvýšení nitrolebního tlaku a symptomatické intrakraniální krvácení byly sdruženy se 47,7% a 29,2% nemocniční mortalitou.

Na podkladě statistik z období 1975–1989 bylo 30denní přežití u prvé CMP 86,1% a 5 let přežilo 47% nemocných. Nezávislémi prediktory této dlouhodobé mortality byl vyšší věk, městnavá srdeční slabost, trvalá fibrilace síní, ischemická choroba srdeční a recidivující CMP.

Autoři se zabývají objasněním specifických příčin mortality po CMP. V prvních 30 dnech po iktu jsou to neurologické faktory související s ischemickým iktem, které jsou příčinou 51% všech úmrtí. Plicní a kardiální důvody jsou podstatně méně časté. V období mezi 1 měsícem a 1 rokem po ischemické CMP převažují kardiovaskulární a plicní příčiny mortality, zatímco neurologické příčiny – ať již původní CMP či recidiva CMP – se na mortalitě podílejí podstatně méně významně.

V rámci rozboru německého registru CMP je možno stanovit 30denní mortalitu pro jednotlivé subtypy ischemického iktu. Tato mortalita je u lakunárních iktů 1,4%, 30,3% pro kardioembolizační, 8,1% pro arteriosklerotický (velkých cév). Pětiletá mortalita dosahuje

35,1% pro lakunární typ, 80,4% pro kardioembolizační a 32,2% pro arteriosklerotický. I když má arteriosklerotický subtyp (velkých cév) nejvyšší procento recidiv v průběhu jednoho měsíce i za 5 let (18,5% a 40,2%), přesto má paradoxně nejlepší parametry přežití.

Lee VH, Brown RD.

Lancet Neurology 2005; 4: 73–74.

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Desmotepláza u akutního ischemického iktu (DIAS).

Klinická studie II. fáze

s diagnózou stanovenou pomocí MR, která hodnotí intravenózně podanou desmoteplázu u akutního ischemického iktu v intervalu do 9 hodin od vzniku

Výsledek léčby akutního ischemického iktu (AIS) je podstatně lepší při využití systémové trombolýzy pomocí rekombinantního aktivátoru tkáňového plazminogenu (rtPA), který je jediným schváleným lékem pro AIS. I když je podle protokolu nutno podat rtPA do 3 hodin, existují již klinické studie, ve kterých se prodloužilo časové okno systémové trombolýzy (Atlantis, ECASS II). Pomocí analýzy všech těchto studií se prokázal určitý efekt na výsledný stav AIS, a to při podání do 270 minut. Naopak, již žádný efekt nebyl průkazný při podání po 6 hodinách. Desmotepláza (Desmodus Salivary Plasminogen Activator alfa-1) má vysokou specifitu k fibrinu, neaktivuje se beta-amyloidem, má delší poločas a není neurotoxická – a to ve srovnání s rtPA.

Autoři z mnoha pracovišť v USA i v Evropě se rozhodli prokázat lepší snášenlivost a vyšší účinnost intravenózně podané desmoteplázy, a to mezi 3 a 9 hodinami po vzniku AIS. K průkazu ischemického polostínu využili stanovení rozdílných objemů tkání pomocí MRI (PWI-DWI mismatch). Studie DIAS byla dvojité slepá, s použitím placeba, randomizovaná, s hledáním vhodné dávky studijního léku. Vstupními kritérii studie byly tíže deficitu (NIHSS 4–20) a MRI průkazný mismatch. Ze 104 nemocných bylo prvních 47 randomizováno pro fixní dávky desmoteplázy (25 mg, 37,5 mg, 50 mg) či placebo. Avšak vzhledem k velkému počtu symptomatických intrakraniálních krvácení (ICH) došlo ke změně dávkování (62,5 µg/kg, 90 µg/kg, 125 µg/kg) u dalších 57 nemocných. Kritériem bezpečnosti byl počet ICH. Kritériem efektivity léku byl průkaz reperfuze na MRI po 4 až 8 hodinách a klinický náález hodnocený po 90 dnech pomocí NIHSS, modifikované Rankinovy škály a Indexu dle Barthelové.

U prvé skupiny nemocných (47) byl vysoký výskyt ICH (26,7%). U druhé skupiny (57) klesl výskyt ICH na 2,2%. Při použití placeba nedošlo k ICH vůbec. Reperfuze byla prokázána u 71,4% s desmoteplázou (125 µg/kg) a pouze u 19,2% při použití placeba. Dobrý výsledný klinický efekt po 90 dnech byl u 22,2% nemocných s placebem a mezi 13,3% (62,5 µg/kg) až 60% (125 µg/kg) ve skupině desmoteplázy. Průkaz časné reperfuze statisticky významně koreloval s dobrým klinickým výsledkem po 90 dnech. Dobrý efekt se prokázal u 52,5% s časnou reperfuzí proti 24,6% bez průkazu časné reperfuze.

Autoři tedy konstatují, že intravenózní podání desmoteplázy mezi 3 a 9 hodinami po vzniku AIS u vybraných nemocných s průkazem ischemického polostínu (PWI-DWI mismatch) je provázeno vysokým podílem reperfuze a lepším výsledným klinickým stavem než podání placeba. Výskyt ICH je nízký, pokud se podá nižší ale dostatečně účinná dávka desmoteplázy (125 µg/kg).

Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al. *Stroke* 2005; 36: 66–73.

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

bezpečnost a vhodnost použití rekombinantního faktoru VIIa u akutního mozkového krvácení

Mozkové krvácení (ICH) má ze všech akutních CMP nejvyšší mortalitu, zanechává největší deficit a jsou u něj nejmenší léčebné možnosti. Asi 40% nemocných s ICH zemře do jednoho měsíce a 2/3 těch přežívajících nikdy nedosáhne funkční nezávislosti. Na objemu hematomu závisí mortalita i funkční výsledek po ICH. Růst hematomu v časně fázi je tedy důležitou příčinou časné deteriorace neurologického nálezu. Prospektivní i retrospektivní studie ukazují, že podstatné zvětšení hematomu se objevuje až u 38% nemocných s ICH při opakování CT do 3 hodin od vzniku a u 16% mezi 3 a 6 hodinami. A to u nemocných bez průkazu koagulopatie. Jediná prospektivní studie prokázala zvětšení objemu ICH o >33%, a to u 26% nemocných, u kterých bylo provedeno nové CT za 1 hodinu. U dalších 12% nemocných došlo ke zvětšení mezi 1. a 20. hodinou. Růst hematomu v časně fázi je tedy dynamický proces, s trvajícím krvácením či novým krvácením objevujícím se na mnoha místech v průběhu několika hodin. Velmi časná nasazení hemostatické léčby by potenciálně mohlo zlepšit výsledek léčby ICH, a to zástavou trvajících krvácení a minimalizací růstu hematomu. Aktivovaný faktor VII (rFVIIa) podporuje

hemostázu v místech poškození cévy a může zmenšit růst hematomu po ICH.

Autoři detailně popisují randomizovanou, dvojité slepou studii s použitím placeba i s eskalací dávk. Studie se zúčastnilo 48 nemocných s ICH, u kterých byla stanovena diagnóza do 3 hodin od vzniku a kteří byli léčeni placebem (12) či různými dávkami rFVIIa (10, 20, 40, 80, 120 či 160 µg/kg). Primárním kritériem byla frekvence vedlejších příhod (AE). Stanovení bezpečnosti bylo na základě EKG, troponinu I, koagulačních testů, sonografie cév DK a výpočtem poměru edému k objemu ICH. Průměrný věk byl 61 let a muži tvořili 57 % souboru. Při přijetí bylo NIHSS skóre v průměru 14 (1–26), medián Glasgowské škály 14 (6–15) a objem ICH 21 ml (1–151). Průměrný čas do zahájení terapie byl 181 minut (120–265). Vyskytlo se 12 závažných nežádoucích příhod, včetně 5 úmrtí. Mezi nežádoucími příhodami bylo 6 spojených s podáním léčby: kožní rash, zvracení, horečka, negativní T na EKG a 2 případy hluboké žilní trombózy. Nevyskytl se žádný infarkt myokardu, konzumpční koagulopatie či zvýšení poměru edém–objem ICH.

Autoři konstatují, že na podkladě jejich malého souboru v rámci studie fáze II je značný rozsah dávkování rFVIIa, a že podání tohoto léku je dosti bezpečné. Ke stanovení efektivity této léčby na omezení růstu ICH je však nutno provést ještě větší klinické studie.

Mayer SA, Brun NC, Broderick J, et al.
Stroke 2005; 36: 74–79.
doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Co nám o iktu řekla MONICA

Projekt WHO MONICA (Multinational Monitoring of Determinants and Trends in Cardiovascular Diseases) byl celosvětově největší prospektivní studií týkající se kardiovaskulárních nemocí. V segmentu mozkových příhod bylo vyhodnoceno 34 715 nemocných s CMP. Nemocní s CMP začali být registrováni ve studii v roce 1985, ale zájem o nemocné s iktem mezi investigátory brzy poklesl. Jednalo se totiž hlavně o kardiology a epidemiology a neurologů zabývajících se cerebrovaskulární problematikou bylo přibráno mezi investigátory jen velmi málo. Avšak nemocní s iktem byli ve studii sledováni až více než 10 let. Autor vypíchl sedm okruhů ze studie, které považuje za přínosné pro další péči o cerebrovaskulární příhody.

V průběhu studie se ve východní Evropě odehrály změny, které mnohdy vedly k lokálnímu ukončení výzkumu. Ze 14 center zabývajících se CMP bylo 12 v rozvinutých západních zemích a pouze jedno v Novosibirsku a jedno v Peking. Kvalita péče o nemocné s CMP se podstatně lišila (např. snižující se mortalita v západní Evropě a rostoucí mortalita v oblasti bývalého sovětského bloku). Výsledky

ekologických výzkumů je nutno interpretovat jen s velkou opatrností. Tak v Číně se zvyšoval podíl kuřáků až na 60 % populace, kdežto na Západě klesl až pod 20 %. Pro snižující se incidenci koronárních příhod došlo k paradoxu – nejsilnějším predikčním faktorem vyšel zvyšující se body-mass index. Socio-ekonomické faktory často převážily klasické rizikové faktory iktu. Tak v Dánsku nedošlo v průběhu studie ke změně rizikových faktorů, ale došlo k významnému snížení incidence iktů – a to ročně o 3–4 %. Je obtížné zhodnotit efekt intervenčních programů zaměřených na celou komunitu. Takový program byl zaveden v Severní Karélii. Avšak incidence iktů byla po několika let zcela shodná s oblastí Kuopio, ve které nebyl realizován žádný preventivní program. Pro tak rozsáhlý výzkumný projekt, jako byla MONICA, je nutno vybudovat trvalou infrastrukturu výzkumu. Mění se profil iktů úzce souvisí s ekonomickým rozvojem dané země. Tak v rozvojových zemích stoupá incidence CMP již jen na podkladě zvyšujícího se věku populace. Nejvyšší incidenci mají země se středním příjmem (např. Rusko, Litva). V rozvinutých zemích s úspěšnou ekonomikou (Finsko) dochází k rychlému poklesu dříve vysoké incidence iktů.

Asplund K.
Lancet Neurol 2005; 4: 64–68.
doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.